

<https://helda.helsinki.fi>

Långtidsbiverkningar av barncancerbehandlingar

Jahnukainen, Kirsi

2019

Jahnukainen , K & Petersen , C 2019 , ' Långtidsbiverkningar av barncancerbehandlingar ' ,
Finska Läkaresällskapets Handlingar , vol. 179 , nr. 1 , s. 61-67 . <
https://www.fl.s.fi/Site/Data/884/Files/2019/Handlingar219_12.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/318170>

unspecified
publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Långtidsbiverkningar av barncancerbehandlingar

KIRSI JAHNUKAINEN OCH CECILIA PETERSEN

Varje år insjuknar i Finland cirka 150 barn och ungdomar upp till 16 år i cancer, vilket motsvarar knappt 17 fall per 100 000 barn och unga årligen. Överlevnaden ökade kraftigt under framför allt 1970- och 1980-talet och har nu nått upp till över 80 procent. Sena komplikationer av behandlingen, som cirka 70 procent av överlevarna drabbas av, visar sig ofta inte förrän i vuxenlivet. Ett internationellt initiativ för att harmonisera de olika nationella uppföljningsrekommendationerna i ett evidensbaserat perspektiv pågår sedan flera år: International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG <http://www.ighg.org/>). Enligt rekommendationerna behöver en del cancerbehandlingar under barndomen följas av regelbundna kontroller av exempelvis hjärtfunktion eller starta screening för bröstcancer vid 25 års ålder. Universitetssjukhusen i Finland har etablerat uppföljningsmottagningar som koordinerar screeningundersökningar av organfunktioner och även kontaktar patienterna regelbundet. Uppföljningsmottagningarna fungerar också som kunskapscentrum dit vårdgivare och individer som behandlats för barncancer kan vända sig för information.

Varje år insjuknar i Finland cirka 150 barn och ungdomar upp till 16 år i cancer, vilket motsvarar knappt 17 fall per 100 000 barn och unga årligen. Cancer hos barn är relativt jämnt fördelad mellan könen, men är något vanligare bland pojkar än bland flickor.

Omkring 35 procent utgörs av leukemi och lymfom, omkring 25 procent är hjärntumörer och resterande 40 procent utgörs av ett stort antal andra tumörformer. Förekomsten av olika tumörgrupper varierar mellan ålders-

grupper, bland annat är leukemi vanligare i lägre åldrar och skelettumörer vanligare under tonåren.

Överlevnaden ökade kraftigt under framför allt 1970- och 1980-talet. Den relativa femårsöverlevnaden för pojkar respektive flickor är 82 och 84 procent. I takt med att överlevnaden förbättrats har antalet individer i samhället som överlevt barncancer ökat så att ungefär en person av 700 i åldern 25–35 år är en före detta barncancerpatient (1). Enligt Finlands cancerregister finns det i Finland 7 000 individer som har överlevt (mer än 5 år från diagnos) barn- och ungdomscancer (< 25 år vid diagnos).

Sena komplikationer, som drabbar cirka 70 procent av barncanceröverlevarna, visar sig ofta inte förrän långt senare (2–5). Detta ställer krav på kunskap och organisation kring denna grupp av individer inom sjukvården. Alla individer som har haft cancer som barn bör få kunskap om den sjukdom de haft, den behandling de gått igenom samt om eventuella risker för sena biverkningar. Informationen ska fortlöpande förmedlas vid läkarbesök under uppväxten. Vid det avslutande besöket på barnonkologisk klinik erhåller numer patienten en skriftlig sammanfattning av sin behandling med uppföljningsrekommendationer baserade på individuell riskbedömning (tabell 1). I Finland har den lokala öppenvår-

SKRIBENTERNA

Kirsi Jahnukainen är specialistläkare i barnmedicin vid Nya Barnsjukhuset i Helsingfors och gästprofessor i barnonkologi vid Karolinska Institutet, Stockholm. Hon är medlem i den finska arbetsgruppen för uppföljningsmottagningar efter barncancer.

Cecilia Petersen är överläkare vid Uppföljningsmottagning för Vuxna efter Barncancer, Sabbatsbergs sjukhus i Stockholm och vid Barncancercentrum, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg. Hon är medlem i den svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB).

den huvudansvaret för patienten. Om individen redan utvecklat organotoxicitet remitteras han eller hon till specialistklinik. Vid varje universitetssjukhus finns uppföljningsmottagningar. De ansvarar för att till exempel hjärtkontroller och bröstcancerscreening blir utförda. Mottagningarna fungerar också som kunskapscentrum dit barncanceröverlevare kan vända sig för information. Mottagningarna tar dessutom kontakt med årskohorter av före detta barncancerpatienter med jämna mellanrum.

Sedan 2016 finns ett nationellt vårdprogram (NVP) i Sverige (6) för uppföljning efter barncancer och programmet kommer att revideras 2019. Nedanstående text är till stor del baserad på det svenska vårdprogrammet. Sedan några år tillbaka finns det också ett internationellt initiativ för harmonisering av uppföljningsrekommendationer efter barncancer – International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG) – som publicerat ett flertal genomgångar av evidensläget för riskstratifiering och screeningrekommendationer (7–12). De svenska rekommendationerna skiljer sig i vissa avseenden från de internationella rekommendationerna. I Finland baseras rekommendationerna i stor utsträckning på internationell konsensus.

Hormonpåverkan

Sköldkörteln är känslig för radioaktiv strålning med risk för utveckling av hypotyreos och sköldkörteltumörer. Barn som erhållit

helkroppsbestålning eller behandlats med strålbehandling mot huvud-halsområde eller spinalt samt barn som behandlats med radioaktiv isotop (såsom MIBG) bör undersökas med årlig palpation av sköldkörteln samt kontroll av TSH och fT4 (12–14).

Strålbehandling mot hjärna eller skallbas där hypofys- eller hypotalamusområdet nås av stråldos ger hög risk för sviktande hypofysfunktion, där brist på tillväxthormon (GH) ofta är det tidigaste symtomet och är beroende av stråldos. En stråldos kring 30–50 Gy kan orsaka brist på GH inom två år medan lägre stråldos (18–24 Gy) kan ge GH-brist först många år senare (15, 16). Förutom dålig tillväxt under barndomen ger GH-brist även ökad risk för metabola syndromet (17, 18). Strålbehandling kan orsaka både för sen och för tidig pubertet där doser > 30 Gy innebär risk för sen eller utebliven pubertet och lägre doser risk för tidig pubertet. Oavsett pubertetspåverkan innebär strålbehandlingen risk för senare gonadotropinbrist i vuxenlivet. Adrenokortikotropt hormon (ACTH) och tyreoideastimulerande hormon (TSH) är relativt okänsliga för strålbehandling men höga doser innebär betydande risk för utveckling av brister även efter många år (13, 19). Hypofyssvikt inverkar negativt på skeletthälsa, metabol funktion, fertilitet och sexuell funktion samt livskvalitet. Regelbunden uppföljning är viktig för att i tid upptäcka hormonsvikt och initiera substitutionsbehandling för att minimera komplikationer. Eftersom hormonbrister kan utvecklas först många år efter avslutad behandling behöver uppföljningen vara livslång.

Tabell 1. Internationell riskbedömning av sena effekter efter cancerbehandling i barndomen.

(Bearbetat efter: Skinner R, Wallace WH, Levitt GA; UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):489-98.)

Risk för sena effekter	Cancertyp
Liten	<ul style="list-style-type: none"> • Enbart kirurgi • Ingen strålbehandling • Lågriskcytostatika (inte antracykliner, alkyliserande ämnen, bleomycin eller epipodofyllotoxiner)
Medel	<ul style="list-style-type: none"> • Låg dos av antracykliner (< 300mg/m²), alkyliserande ämnen, bleomycin eller epipodofyllotoxiner • Strålbehandling med låg dos • Autolog stamcellstransplantation (i första remissionen)
Stor	<ul style="list-style-type: none"> • Hög dos av antracykliner (300mg/m²), alkyliserande ämnen (ifosfamid 60g/m²), bleomycin (400 IU/m²) eller epipodofyllotoxiner (2g/m²) • Strålbehandling med hög dos (beroende av strålfält > 20–30 Gy) • Autolog stamcellstransplantation (i relaps) • Allogen stamcellstransplantation

Gonadfunktion och fertilitet

Flickor

Ovariets germinalceller är strålkänsliga och kan skadas redan av låga stråldoser. Unga flickor har större äggreserv, vilket ger mindre risk för omedelbar total ovariesvikt vid gonadotoxisk behandling. Gonadotoxisk behandling definieras som alkyliserande cytostatika och strålbehandling mot buken där doser > 10 Gy mot ovarier bedöms som hög risk för behandlingsorsakad infertilitet. Buk- och bäckenbestrålning som inkluderar uterus kan skada endometrium och myometrium och därmed försvåra härbärgerande av graviditet. Uterusfunktionen bedöms dock inte påverkas av cytostatikabehandling.

Majoriteten av de behandlingar som ges under barn- och ungdomstiden till flickor är inte omedelbart steriliserande men flickor som erhållit gonadotoxisk behandling löper risk för tidigare menopaus (10, 20, 21). Flickor med denna risk bör erbjudas reproduktionsmedicinsk konsultation.

Om en flicka planeras för en sannolikt omedelbart steriliserande behandling görs ibland en ovariebiopsi för frysbevaring av ovarievävnad, oftast inom ramen för en vetenskaplig studie.

Pojkar

Direkt bestrålning av testiklarna innebär hög risk för infertilitet, även med mycket låga doser. Vid högre doser än 12 Gy > eller vid helkroppsbestrålning ökar även risken för testosteronsvikt. Alkyliserande cytostatika samt cisplatin ger dosberoende ökad risk för infertilitet (22, 23). Spermieproduktionen kan återhämta sig lång tid efter en cytostatikaorsakad skada. Det finns ingen klar evidens för att cytostatikabehandling leder till nedsatt testosteronproduktion (7). Alla pojkar som nått pubertet innan start av systemisk cancerbehandling eller strålbehandling mot testikelområdet bör erbjudas fertilitetsbevarande åtgärd med frysbevaring av spermier. Studier avseende möjlighet att bevara fertilitet med frysbevaring av testikelvävnad pågår.

Neurologiska och neurokognitiva biverkningar

Neurologiska och neurokognitiva biverkningar är vanligast efter neurokirurgi eller strålbehandling mot hjärnan men kan även orsakas av cytostatikabehandling riktad mot CNS. Neurokognitiva biverkningar ingår i begreppet

förvärvad hjärnskada och definieras som försämring avseende koncentration, uthållighet, minne, tempo, uppmärksamhet och flexibilitet. Ibland ses också ändringar av stämningsläge och beteende. Sekundärt till hjärnskadan uppkommer ofta sociala problem med utanförskap och isolering (24, 25). Ökad uttrötthet det vill säga hjärntrötthet eller mental trötthet är vanligt både i samband med tumörbehandlingen, men även långt senare (26).

Barn som behandlats för hjärntumör löper störst risk för neurologiska och neuropsykologiska långtidsbiverkningar (27). Förutom rent kirurgiska och lokaliserade biverkningar, som epilepsi (28) och störd aptit- och törstreglering, innebär strålbehandlingen risk för neuropsykologiska biverkningar som försämras över tid (29). Även låga stråldoser vid leukemi och stamcellstransplantation (helkroppsbestrålning) kan ge bestående kognitiv påverkan (30). Cytostatikabehandling kan öka risken för neuropsykologiska biverkningar, systemisk och intratekal metotrexatbehandling har beskrivits som särskild riskfaktor (31). De kognitiva biverkningarna kan öka med tiden och hjärntröttheten kan påtagligt nedsätta arbetsförmågan.

Syn och hörsel

Strålbehandling mot innerörat samt ototoxiska cytostatika (cisplatin, karboplatin) kan ge hörselpåverkan och dövhet (8, 32). Strålbehandling mot ögat inklusive helkroppsbestrålning ger hög risk för katarakt (33). Uppföljningsprogram finns under barndomen. I vuxenlivet får individen kontakta vårdgivare vid behov.

Hjärta och kärltoxicitet

Cytostatikabehandling med antracykliner är kardiotoxisk och 5 procent av alla hjärtransplantationer på grund av kardiomyopati hos barn i Storbritannien bedöms vara antracyklinutlösta (34). Den kardiotoxiska effekten är dosberoende men ingen lägre tröskeldos har kunnat identifieras (11). Vid doser > 300 mg/m² är risken för att efter tjugo år utveckla antracyklininducerad hjärtsvikt nästan 10 procent (75). En närmast 8-faldig ökning i hjärt-kärlkomplikationer jämfört med friska kontroller har kunnat visas i den retrospektiva CCSS-studien i USA (35).

Enligt det svenska vårdprogrammet motive-
rar behandling med > 250 mg/m² kumulativ
doxorubicinekvivalent antracyklindos eller

strålbehandling med 20 Gy eller mer med hjärtat i strålfältet fortsatt kontroll av hjärtfunktionen i vuxenlivet. Vid enbart cytostatikabehandling rekommenderas ekokardiografi vart femte år och vid strålbehandling ska även arbets-EKG utföras vart femte år. I Finland följs internationell konsensus där fortsatt kontroll av hjärtfunktionen vart femte år i vuxenlivet rekommenderas efter behandling med högre än 250 mg/m² kumulativ doxorubicinekvivalent antracyklindos eller efter strålbehandling med 35 Gy med hjärtat i strålområdet alternativt efter > 100 mg/m² kumulativ doxorubicinekvivalent antracyklindos i kombination med strålbehandling > 15 Gy mot hjärtat. Alla kvinnor rekommenderas extra hjärtkontroll vid graviditet. Alla individer, som behandlats med antracykliner, oavsett dos, rekommenderas regelbunden hjärtbedömning vid idrottsutövning på elitnivå.

Strålbehandling med stora kärl i strålfältet kan orsaka stenoser, aneurysm och vaskulära malformationer, vilket i sin tur kan orsaka stroke (36). Individer som erhållit > 40 Gy mot halskärnen bör följas kliniskt med undersökning avseende symtom och tecken på artärstenos samt undersökas med ultraljudsdoppler vid symtom.

Metabola syndromet

Individer som genomgått behandling för cancersjukdom i barndomen har en ökad risk för utveckling av komponenterna i metabola syndromet, det vill säga ökad insulinresistens, nedsatt glukostolerans, fetma, hypertoni och dyslipidemi, vilket kan adderas till övriga behandlingsrelaterade riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, exempelvis hormonbrister (37). Kroppsmasseindex (BMI) kan vara vilseledande då man efter behandling för barncancer ofta ser en kroppssammansättning med bukfetma och mindre muskelmassa (18,38). Det betyder att även normalviktiga individer kan utveckla metabola syndromet och att det är viktigt att mått på balfetma (midjemått) ingår i uppföljningen.

Lungfunktion

Lungtoxiska cytostatika (bleomycin, busulfan, BCNU, CCNU), strålbehandling mot thorax, inklusive helkroppsbestrålning, och metastaskirurgi ökar risken för pulmonella komplikationer (39). Vanligen ses en restriktiv lungfunktionsnedsättning förutom efter behandling med bleomycin eller genomgången

allogen stamcellstransplantation då det kan finnas en obstruktiv bild (40, 41). Symtom med långdragen hosta, ansträngningsutlöst dyspné och återkommande luftvägsinfektioner kan utvecklas lång tid efter behandlingsavslut. Individer som erhållit lungtoxisk behandling bör årligen vaccineras mot influensa samt tillse fullgott skydd mot pneumokocker. Den viktigaste förebyggande åtgärden är att aldrig börja röka. Rökande individer ska erbjudas hjälp att sluta röka (42).

Njurar

Njurtoxisk cytostatika och stråldos mot njurar ökar risken för nedsatt njurfunktion (2, 43). Vid stråldos > 14 Gy bilateralt eller unilateralt om singelnjure eller höga doser av nefrotoxiska cytostatika (cisplatin, ifosfamid, melfalan) rekommenderas uppföljning av njurfunktionen och blodtryck minst vart femte år under vuxenlivet.

Skelett, muskulatur och mjukdelar

Kirurgi, strålbehandling och glukokortikoider är de vanligaste orsakerna till biverkningar i skelett, muskulatur och mjukdelar. Skeletthälsan kan också försämrats av behandlingsorsakade hormonbrister och muskelfunktionen kan försämrats av behandlingsorsakad neuropati (44, 45). Nedsatt bentäthet/osteoporos är en välkänd biverkning efter långtidsbehandling med glukokortikoider och ökar risken för kotkompressioner och andra benbrott. Allogen stamcellstransplantation ger ökad risk för nedsatt bentäthet vid steroidbehandlad graft versus host disease (45). Osteonekros förekommer vid långvarig steroidbehandling av barn, framför allt hos flickor, och de som får behandling för leukemi eller lymfom under tonårstiden (>10 år). Osteonekros är vanligast i vikt bärande skelettdelar, såsom höftleder och knäleder. Multifokal lokalisering är vanlig (46).

Teratogenes

Kvinnor som genomgått cancerbehandling under barndomen löper inte ökad risk och män endast en marginellt ökad risk för att få barn med medfödda missbildningar (47, 48). En viss ökad risk för missbildningar finns generellt efter in vitro-fertilisering (49). Endast individer som bär på en genetiskt ärftlig cancer har en känd ökad risk för att få barn som utvecklar cancer under barndomen.

Efterföljande cancer

Cancerbehandling i barndomen ger en ökad risk att utveckla en ny primär cancer (SMN) även om den absoluta risken är liten (50, 51). Efter 20 års uppföljning är den kumulativa risken för SMN 3–7 procent, vilket motsvarar en cirka 6 gånger ökad risk jämfört med normalbefolkningen. Den ökade risken finns i alla åldersgrupper. I barncancergruppen finns även individer med genetisk predisponering för cancer och dessa löper naturligtvis en ökad risk för SMN inom ramen för sin predisponering, exempelvis individer med retinoblastom, neurofibromatos eller Li-Fraumeni syndrom (52).

Vissa cytostatika, alkylerande medel och epipodofyllotoxiner är identifierade som riskfaktorer för SMN men det är strålbehandling som är den mest betydelsefulla riskfaktorn med ökad risk för malignitetsutveckling inom ett strålbehandlat område inklusive huden. Strålbehandling mot hjärnan ökar risken för meningeom, strålbehandling mot buken ökar risken för mag-tarmcancer, strålbehandling mot sköldkörteln ökar risken för sköldkörtelcancer, strålbehandling mot bröstkörteln ökar risken för bröstcancer etc. Egenkontroll av strålbehandlat hudområde och regelbundna kontroller av sköldkörteln om denna nåtts av stråldos rekommenderas. Kvinnor som erhållit stråldos mot bröstkörtlar (I Sverige > 10 Gy och i Finland > 20 Gy) rekommenderas att starta årlig bröstcancercreening) åtta år efter behandlingsavslut, tidigast vid 25 års ålder. I övrigt rekommenderas observans vad gäller misstänkta symtom från mag-tarmkanalen eller andra organsystem. Canceröverlevare bör informeras om att inte röka och att iaktta sunda solvanor.

Psykisk hälsa

Vuxna som behandlats för barncancer har ökad risk för psykosociala konsekvenser relaterat till cancersjukdomen, dess behandling och sena medicinska biverkningar. De flesta individer fungerar väl men det finns ett flertal rapporter om förekomst av psykisk ohälsa med posttraumatisk stress, beteendestörningar och suicidbenägenhet (53, 54). CNS-inriktad terapi, intensiva cytostatika-regimer, alkylerande cytostatika samt behandling för bensarkom har identifierats som riskfaktorer (55, 56).

Kirsi Jahnukainen

kirsi.jahnukainen@hus.fi

Cecilia Petersen

cecilia.petersen@sll.se

Inga bindningar

Referenser

1. Hjorth L, Arvidson J, Behrendtz M, Garwicz S, et al. Läkartidningen. 2010;107(42):2572-75.
2. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. The New England journal of medicine. 2006;355(15):1572-82.
3. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. Jama. 2007;297(24):2705-15.
4. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;24(4):653-663.
5. Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC, Pritchard S, et al. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. International journal of cancer Journal international du cancer. 2011;128(7):1624-31.
6. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/barn/varldprogram/gallande-varldprogram/>
7. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium, Lancet Oncol 2017;18:e75-90.
8. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. Lancet Oncol 2019;20:e29-41.
9. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Bhatia S, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 2013;14:e621-29.
10. Van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. JCO 2016; 34(28):3440-50.
11. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 2015;16:e123-136.
12. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Cancer Treatment Reviews 63 (2018) 28–39.
13. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Muller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(1):136-140.
14. Caglar AA, Oguz A, Pinarli FG, Karadeniz C, et al. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2014;6(3):144-151.
15. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. Endocrine development. 2009;15:1-24.
16. Bjork J, Link K, Erfurth EM. The utility of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine test for diagnosing GH deficiency in adults with childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(11):6048-54.

17. Link K, Moell C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(10):5003-12.
18. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, et al. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;153(1):81-89.
19. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *The Quarterly journal of medicine*. 1989;70(262):145-160.
20. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(16):2677-85.
21. Lo Presti A, Ruvo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;113 Suppl 1:S33-40.
22. Lopez Andreu JA, Fernandez PJ, Ferris i Tortajada J, Navarro I, et al. Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. *Pediatric hematology and oncology*. 2000;17(1):21-30.
23. van Beek RD, Smit M, van den Heuvel-Eibrink MM, de Jong FH, et al. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Human reproduction*. 2007;22(12):3215-22.
24. Boman KK, Lindblad F, Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: a population-based study of education, employment, and income. *Cancer*. 2010;116(5):1385-91.
25. Hornquist L, Rickardsson J, Lannering B, Gustafsson G, et al. Altered self-perception in adult survivors treated for a CNS tumor in childhood or adolescence: population-based outcomes compared with the general population. *Neuro-oncology*. 2015;17(5):733-740.
26. Armstrong TS, Cron SG, Bolanos EV, Gilbert MR, et al. Risk factors for fatigue severity in primary brain tumor patients. *Cancer*. 2010;116(11):2707-15.
27. Hjern A, Lindblad F, Boman KK. Disability in adult survivors of childhood cancer: a Swedish national cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(33):5262-66.
28. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3255-61.
29. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *The Lancet Oncology*. 2004;5(7):399-408.
30. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(2):324-31.
31. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;53:108-120.
32. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer treatment reviews*. 2003;29(5):417-430.
33. Jeganathan VS, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(3):650-659.
34. Levitt G, Anazodo A, Burch M, Bunch K. Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: an increasing need? *European journal of cancer*. 2009;45(17):3027-34.
35. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(13):3163-72.
36. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(5):357-370.
37. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3673-80243.
38. Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, Leisenring WM, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(3):494-499.
39. Huang TT, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, et al. Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest*. 2011;140(4):881-901.
40. De A, Guryev I, LaRiviere A, Kato R, et al. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(9):1679-84.
41. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, Hingorani S, et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the 99 American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1573-84.
42. Oancea SC, Gurney JG, Ness KK, Ojha RP, et al. Cigarette smoking and pulmonary function in adult survivors of childhood cancer exposed to pulmonary-toxic therapy: results from the St. Jude lifetime cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(9):1938-43.
43. Skinner R. Nephrotoxicity--what do we know and what don't we know? *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(2):128-134.
44. Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(18):3262-72.
45. Le Meignen M, Auquier P, Barlogis V, Sirvent N, et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood*. 2011;118(6):1481-89.
46. Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(18):3262-72.

-
47. Seppänen VI, Artama MS, Malila NK, et al: Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Int J Cancer* 139:1721-30, 2016.
 48. Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(5):398-406.
 49. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1803-13.
 50. Olsen JH, Moller T, Anderson H, Langmark F, et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(11):806-813.
 51. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *Jama*. 2011;305(22):2311-19.
 52. Malkin D, Nichols KE, Zelley K, Schiffman JD. Predisposition to pediatric and hematologic cancers: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e44-55.
 53. Lansky SB, List MA, Ritter-Sterr C. Psychosocial consequences of cure. *Cancer*. 1986;58(2 Suppl):529-533.
 54. Brinkman TM, Zhang N, Recklitis CJ, et al: Suicide ideation and associated mortality in adultsurvivors of childhood cancer. *Cancer*. 2014; 120:271-277.
 55. Brinkman TM, Li C, Vannatta K, et al: Behavioral, social, and emotional symptom comorbidities and profiles in adolescent survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:3417-25.
 56. D'Augustino NM, Edelstein K, Zhang N et al. Comorbid symptoms of emotional distress in adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2016;122:3215-24.

Summary

Long-term side effects of cancer treatment in childhood

Every year, 150 children and teenagers in Finland are diagnosed with cancer. Improved survival since the 1970s have resulted in a current 5 year survival of more than 80%. Late complications after childhood cancer, that approximately 70% of the survivors experience, develop often after that patient has left the surveillance of the pediatric oncology unit. University Hospitals in Finland have established follow-up clinics for childhood cancer survivors. The service coordinates organ toxicity screening according to international guidelines and have regular contacts with cohorts of childhood cancer survivors.